

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	㊦／乙第 号	氏 名	唐澤 直之
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学教授	理学博士 高野 宏
	副査	慶應義塾大学教授	理学博士 白濱 圭也
		慶應義塾大学教授	博士（理学）・医学博士 藤谷 洋平
		慶應義塾大学教授	博士（工学） 泰岡 顕治
		明治大学大学院准教授	博士（理学） 光武 亜代理
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（理学）、修士（理学）唐澤直之君提出の学位請求論文は、「分子シミュレーションによる蛋白質の遅い緩和モードの同定」と題し、全7章から成る。</p> <p>通常の蛋白質は水中で安定した立体構造をとる。蛋白質は種類毎に生体内で特定の機能を発揮するが、その機能は蛋白質の安定した平均的立体構造のみならず、その周りの時間変化の遅い構造の揺らぎと関連している。分子シミュレーションから得られた蛋白質の構造ゆらぎの時系列データから、遅いゆらぎのモードを同定し、その挙動を調べることは、蛋白質の機能を理解する上でも重要である。このような遅いモードを同定する方法として、緩和モード解析（Relaxation Mode Analysis, RMA）がある。RMA では、複数の物理量のある時間（発展時間と呼ぶ）だけ時間発展させた量を考え、それらの相関行列と時間遅れのある相関行列に対する一般化固有値問題を解いて、緩和モードとその緩和時間を評価するが、これらの相関行列には高い統計精度が必要となる。蛋白質は自由度が大きく、現状の分子シミュレーションではその統計精度が得られず、RMA の実行が困難になる。本論文では、蛋白質の分子シミュレーションに対し RMA を実行するために、2 段階 RMA を蛋白質に初めて適用し、その有効性を明らかにした研究と、正定値 RMA と呼ばれる新しい方法を提案し、蛋白質に適用し、その有効性を明らかにした研究を行なっている。</p> <p>第1章では、本論文の背景、目的、方法と結果の概略を述べている。第2章では、蛋白質の構造とそのゆらぎについて説明している。第3章では、本研究で用いた分子シミュレーションの基礎的な事項について説明している。第4章では、モード同定に必要な構造ゆらぎの数学的表現と RMA の方法について説明している。第5章では、129 残基からなるニワトリの卵白由来のリゾチーム（HEWL）の2マイクロ秒の分子動力学シミュレーションに対し、2 段階 RMA を適用しその有効性を明らかにしている。この方法は、1 段階目で短い発展時間と時間遅れを用いて RMA を実行し、その結果得られた緩和モードの一部を2段階目の物理量として RMA を実行する。章前半では、構造ゆらぎに対し主成分分析を行い、得られた主成分の一部に対してこの方法を適用している。得られた緩和モード、緩和時間によりサブマイクロ秒程度の時間スケールでの HEWL の緩和挙動を初めて再現した。最も遅い緩和モードは、離れた部位が同時に動く運動で、2マイクロ秒中に1回だけの稀な現象であった。章後半では、主成分分析を行わず、構造ゆらぎに対して直接この方法を適用している。前半と比べ、遅い緩和挙動の再現性が改善され、最も遅い緩和モードもより精緻になった。第6章では、正定値 RMA の方法を提案し、5章で用いたシミュレーションと、ヒトのエリスロポエチン（EPO）とその受容体（EPOR）2つからなる596 残基の複合体の3マイクロ秒の分子動力学シミュレーションに対してこの方法を適用し、その有効性を明らかにしている。RMA で用いる相関行列の正定値性が破れていると RMA の実行が難しくなる。正定値 RMA は時間発展させた物理量の相関行列の正定値な部分空間を決め、その空間の中で RMA を実行する。章前半では、HEWL の構造ゆらぎに直接この方法を適用している。その結果、遅い緩和挙動の再現性は、構造ゆらぎに対する2段階 RMA には劣るが、主成分に対する2段階 RMA には優っていた。章後半では、構造ゆらぎに対する2段階 RMA が適用できない EPO-EPOR 複合体に正定値 RMA を適用している。得られた緩和モード、緩和時間によりサブマイクロ秒程度の時間スケールでのこの複合体の緩和挙動を再現した。最も遅い緩和モードは、EPO のループの運動で、3マイクロ秒中に1回だけの稀な現象であった。第7章では本論文の結論を述べている。</p> <p>以上、本論文は、2 段階 RMA と正定値 RMA によって、蛋白質の分子シミュレーションに対する RMA を確立した。特に、正定値 RMA は2段階 RMA に比べて、非常に簡便で適用範囲も広い方法で、今後の普及が期待される。これらの研究成果は生物物理学、統計物理学、計算物理学において基礎的かつ重要な成果である。</p> <p>よって、本論文の著者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。</p>			
学識確認結果	<p>学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査委員会で試問を行い、当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。</p> <p>また、語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。</p>		